Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Westend-Krankenhaus.

Direktor: Professor Dr. med., Dr. sc. h.c.,
Dr. med. vet. h.c., Dr. med. h.c. Hans Frh. v. Kress

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN DES ELEKTROKARDIOGRAMMS BEI DER BEHANDLUNG DES FRISCHEN MYOKARDINFARKTES ZWISCHEN THROMBOLYTISCHER THERAPIE MIT STREPTOKINASE+ANTIKOAGULANTIEN UND ALLEINIGER ANTIKOAGULANTIEN-THERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Teh li Ma
aus Berlin

1970

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Westend-Krankenhaus.

Direktor: Professor Dr. med., Dr. sc. h.c.,
Dr. med. vet. h.c., Dr. med. h.c. Hans Frh. v. Kress

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN DES ELEKTROKARDIOGRAMMS BEI DER BEHANDLUNG DES FRISCHEN MYOKARDINFARKTES ZWISCHEN THROMBOLYTISCHER THERAPIE MIT STREPTOKINASE+ANTIKOAGULANTIEN UND ALLEINIGER ANTIKOAGULANTIEN-THERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Teh li Ma
aus Berlin

ehem. Dekan: Prof. Dr. med. H E R B E R T L A X

Referent: Prof. Dr. med. P E T E R K Ö R T G E

Korreferent: Prof. Dr. med. G Ü N T E R N E U H A U S

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der ehem. Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 20. August 1970

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung S. 5

II. Krankengut und Methodik S. 8

III. Ergebnisse S. 14

a) Anamnese S. 14

b) Infarkt- Lokalisation S. 15

c) Lebensalter und Geschlechtsverteilung S. 16

d) Komplikationen der Therapie S. 20

e) Letalität S. 20

f) EKG- Untersuchungen S. 22

1) Rhythmus- und Leitungsstörungen S. 22

2) Veränderungen der spezifischen Infarktzeichen S. 24

IV. Diskussion der Ergebnisse S. 30

V. Zusammenfassung S. 38

VI. Literatur S. 39

Verzeichnis der in Text und Abbildungen verwendeten Abkürzungen:

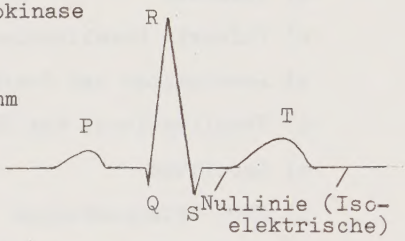
AK = Antikoagulantien

AV- = atrio-ventrikulär

CPK = Kreatinin-Phosphokinase

E = Einheit

EKG = Elektrokardiogramm



SA- = sinu-aurikulär

SGOT = Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

SK = Streptokinase

SV = supraventrikulär

SVES = supraventrikuläre Extrasystole

VES = Ventrikelextrasystole

I. Einleitung

Die Geschichte der Fibrinolyse beginnt im 18. Jahrhundert (BÖTTGER, 1962; CLIFFTON, 1962; GROSS, 1964; KOLLER, 1969).

Im Jahre 1761 beschrieb MORGAGNI, der Begründer der deskriptiven Anatomie, die auffällige Erscheinung des flüssigbleibenden Leichenblutes bei plötzlich Verstorbenen.

Die gleiche Beobachtung machte der englische Pathologe HUNTER einige Jahre später (1786).

Zunächst geriet diese Beobachtung in Vergessenheit, bis der französische Physiologe DASTRE 1893 tierexperimentell nachweisen konnte, daß im Blut von Hunden eine fibrinolytische Aktivität vorhanden sei.

1893 prägte er den Begriff "Fibrinolyse".

Unter Fibrinolyse verstehen wir heute einen hinsichtlich des Substrats, nämlich Fibrin, definierten Vorgang der Lösung. Diese Bezeichnung betrifft streng genommen nur den experimentellen Vorgang in vitro.

Vernünftigerweise hat sich bei der Behandlung thromboembolischer Krankheiten immer mehr der klinische Begriff der Thrombolyse eingebürgert.

Durch OPIE wurden 1911 Proteasen im Blutserum entdeckt, von GRATIA 1921, daß Staphylokokken eine fibrinolytische Wirkung auf künstlich gebildete Thromben ausübten.

Den amerikanischen Forschern TILLET und GARNER gelang es im Jahre 1933 nach Einwirkung von Streptokokken eine fibrinolytische Aktivität des Blutes zu beobachten.

Darüber hinaus konnten sie Gerinnsel aus menschlichem Plasma durch Filtrate aus bestimmten Stämmen hämolytischer Streptokokken auflösen.

1936 konnte ROSENMANN Plasmin im Blutplasma isolieren.

Im gleichen Jahre konnte SCHMITZ beweisen, daß die Fibrinolyse ein proteolytischer Prozeß ist, bei dem eine Proteinase dem Fibrin anhaftet.

Immer deutlicher wurde die Erkenntnis, besonders nach

der Entdeckung des Plasminogens durch CHRISTENSEN (1945), daß im Organismus ein enzymatischer Vorgang dem Gerinnungsablauf entgegengestellt ist, der die Auflösung des Fibrins intravasal bewirkt, d.h. eine Thrombose verhindern bzw.auflösen kann.
Christensen fand einen fibrinolytisch wirksamen Extrakt aus beta-hämolysierenden Streptokokken und bezeichnete ihn als Streptokinase.
1955 applizierten TILLET et al. die Streptokinase erstmals beim Menschen intravenös.
In Tierversuchen wurden die grundlegenden Fragen zur Therapie des frischen Myokardinfarktes mit Streptokinase geklärt (BOYLES et al., 1960; HORT und DA CANALIS, 1965; RUEGSEGGER et al., 1959).
Dabei waren von besonderem Interesse die Fragen, ob das Ausmaß des Infarktbereiches abhängig war von dem Zeitraum des thrombotischen Verschlusses, nach welcher Zeit eine irreversible Schädigung des Myokards (Infarktnekrose) auftrat, sowie Lysedauer und Lyseerfolg.
Anfangs lag die Streptokinase in nicht genügend gereinigter Form vor, so daß Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost, Allergie und Schockzustände auftraten.
Erst im Jahre 1957 wurde gereinigte Streptokinase in den USA von JOHNSON et al. in die Klinik eingeführt.
Seither ist die Streptokinase von vielen Autoren, speziell beim frischen Myokardinfarkt, getestet worden (FLETCHER et al., 1959; DE LEON et al., 1959; BOUCEK et al., 1960; RICHTER et al., 1960; DEWAR et al., 1961; DATEY et al., 1962; RICHTER et al., 1962; DEWAR et al., 1963; POLIWODA et al., 1963; SCHMUTZLER, 1963; KÖRTGE, 1963; VAN DE LOO und FRITZE, 1963; KÖRTGE und PRAETORIUS, 1964; SCHNIDER, 1964; CHAZOW, 1965; BOYLES, 1965; HEINRICH, 1965; HAAN und TILSNER, 1965; SAUERWALD, 1965; LIPPSCHUTZ et al., 1965 (Urokinase); REMY und GEBAUER, 1966; SCHMUTZLER et al., 1966; SAILER et al., 1968).
Folgende Parameter wurden dabei untersucht: Rückbildungs-

tendenzen der elektrokardiographischen Infarktzeichen, Verhalten der Enzymaktivität im Serum, Nachlassen der Schmerzen, Komplikationen der Therapie und Letalität.
Der Grund für weitere Untersuchungen zur Therapie des frischen Herzinfarktes war die ansteigende Infarktmorbidität nach 1950 (BANSI et al., 1953; EMMERICH und REINDELL, 1960; FISCHER und SCHAPER, 1961; HASSELBACHER, 1959; KEIDITSCH und LANGER, 1967; PEZOLD, 1962; WEIDEMANN und NÖCKER, 1965).
Die Prophylaxe einer Koronarthrombose sowie thrombotischer Komplikationen beim Herzinfarkt durch Antikoagulantien (z.B. Heparin, Dicumarol) ist nach neueren Untersuchungen anerkannt (KOLLER, 1960, 1969; LÖFFLER und SCHNEBLI, 1955; LOELIGER et al., 1967).
Eine Auflösung bereits vorhandener Thrombosen (Thrombolyse) ist hierdurch nicht möglich.
Dagegen scheint eine Beseitigung von Thromben durch eine thrombolytische Behandlung grundsätzlich möglich zu sein (BOYLES et al., 1960; VAN DE LOO, 1963; PEZOLD, 1963; RUEGSEGGER et al., 1959).
Bei der Behandlung des frischen Myokardinfarktes mit thrombolytisch wirksamen Substanzen wird das Vorhandensein von Thromben vorausgesetzt (SINAPIUS, 1965).
Gefunden am Sektionsgut gibt es in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit eines verschließenden Thrombus beim frischen Myokardinfarkt.
Die Angaben liegen zwischen 33 % (POPPER und FEIKS, 1961) und 72 % (WRIGHT et al., 1954).
Dazwischen liegen MÜLLER (1955), der im Mittel eine Thrombosehäufigkeit beim frischen Myokardinfarkt von 50 - 60 % angibt und REMY und GEBAUER (1966), die 57,5 % angeben.
Nach neueren pathologisch-anatomischen Studien (SINAPIUS, 1969) kann man eine Häufigkeit von 70 - 80 % primär obturierender Thromben beim frischen Myokardinfarkt annehmen.

Ein direkter koronarangiographischer Nachweis beim Menschen ist aus medizinischen Gründen z.Zt. noch nicht durchführbar.
Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, durch Randomisierung zweier Kollektive von Patienten mit frischem Myokardinfarkt, die einerseits mit Streptokinase + Antikoagulantien, andererseits nur mit Antikoagulantien behandelt wurden, die in der Literatur gefundenen Ergebnisse im Hinblick auf Durchschnittsalter, Geschlechtsverteilung, Komplikationen, Letalität und den Verlauf des Elektrokardiogramms(Rhythmus- und Leitungsstörungen; Infarktrückbildungszeichen) vergleichend zu untersuchen.

II. Krankengut und Methodik

Das Patientengut, das in der vorgelegten Arbeit ausgewertet wurde, setzt sich aus Patienten mit einem frischen Herzinfarkt zusammen, die in der Zeit vom 16.1. 1967 bis zum 15.1. 1968 auf der Wachstation der II. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin aufgenommen wurden. +)
Die Diagnose " frischer Myokardinfarkt " wurde vor Behandlungsbeginn aus folgenden Symptomen gestellt:
1. Anamnese (Vernichtungsschmerz, Schweißausbrüche), 2. EKG - Veränderungen, 3. Verhalten der Serumenzyme CPK und SGOT.
Das Patientengut wurde alternierend in zwei Gruppen geteilt: erstens in die Untersuchungsgruppe, die mit Streptokinase + Antikoagulantien behandelt wurde und zweitens in die Kontrollgruppe, die nur Antikoagulantien bekam.
Die Voraussetzung für eine Therapie mit Streptokinase bzw. Antikoagulantien war, daß der Zeitpunkt des Infarktgeschehens anamnestisch nicht länger als 12 Stunden vor

---

+) Ich danke Herrn Professor Dr. med. M. Schwab, Direktor der II.Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend, 1 Berlin 19, für die freundliche Erlaubnis, die hier vorgelegten Untersuchungen bei den Patienten der Wachstation durchzuführen.

Klinikaufnahme und Therapiebeginn zurücklag.
Waren die entsprechenden Voraussetzungen gegeben, so wurde unabhängig von Geschlecht, Infarktlokalisation, Prognose und Alter, die alternierende Behandlung mit Streptokinase + Antikoagulantien bzw. nur mit Antikoagulantien durchgeführt.
Es wurden in dem angegebenen Zeitraum 20 Patienten mit Streptokinase + Antikoagulantien, 21 Patienten nur mit Antikoagulantien behandelt.
Die Gruppe der " sonstigen " Infarkte, die 88 Patienten umfaßte, setzte sich aus Patienten zusammen, die die 12 - Stundengrenze überschritten hatten, oder bei denen eine Kontraindikation vorlag.
Als Kontraindikation galten: hämorrhagische Diathesen, blutende Intestinalerkrankungen, Perikarditis, Lungenödem und fixierte Hypertonie über 200/110 mmHg RR (Riva-Rocci).
Frische Operationen oder anamnestisch bekannte Ulcus-Krankheiten mußten von Fall zu Fall berücksichtigt werden.
Eine Wiederholung der SK - Therapie 8 bis 10 Tage nach einer thrombolytischen Therapie war aufgrund der hohen Antistreptokinasetiter kontraindiziert.
Die Gruppe der " sonstigen " Myokardinfarkte umfaßte 8 Patienten, die wegen personeller Schwierigkeiten und 9 Patienten, die wegen unmittelbaren Exitus nicht therapiert werden konnten.
Behandelt wurde mit einer hochgradig gereinigten Streptokinase, die in 5 % iger steriler Laevulose frisch aufgelöst war.
Vor Behandlungsbeginn erfolgte eine Blutentnahme zum Zwecke der Enzymbestimmung (CPK, SGOT), der Plasmathrombinzeit, des Quickwertes und des Streptokinase-Resistenztestes.
Der Streptokinase - Resistenztest gibt die Höhe der in jedem Individuum unterschiedlichen Anti - Streptokinase

(DEUTSCH, 1961) an.
Von diesem Anti-Streptokinase-Titer wird die SK-Initialdosis abhängig gemacht. Die SK-Initialdosis wird dabei so gewählt, daß ihre Wirkung die SK-Hemmstoffe neutralisiert und darüber hinaus eine Fibrinolyse einleiten kann.
Da erfahrungsgemäß (SCHMUTZLER et al., 1966) eine Initialdosis von 250 000 E Streptokinase (in 20 ml 5 %iger Laevulose) über 20 bis 30 Minuten gegeben (ca. 20 Tropfen pro Minute) zur Einleitung der Thrombolyse genügten, wurde fast immer sofort, ohne das Testergebnis abzuwarten, die Therapie begonnen. Eventuelle Korrekturen erfolgten später nach Vorliegen des Testergebnisses.
Die Erhaltungsdosis über 18 Stunden sollte durchschnittlich 2/3 der Initialdoses, ca. 150 000 E pro Stunde, betragen und wurde in 3 Dosen gegeben.
Die 1. und 2. Streptokinase-Infusion mit je 1,25 Millionen E SK (in 50 ml 5 %iger Laevulose), über je 8 Stunden, dauerten bis zur 16. Stunde.
Die 3. Infusion mit 250 000 E SK lief über 2 Stunden bis zur 18. Stunde nach Therapiebeginn.
Die Zeiteinteilung konnte sehr genau mit Hilfe eines Dauerinfusionsgerätes (Perfusor der Firma Braun, Melsungen) eingehalten werden.
Um die thrombolytische Therapie zu kontrollieren, wurde nach 4 Stunden und am Ende der Streptokinaseinfusion die Plasmathrombinzeit bestimmt, die bei wirksamer Therapie mindestens um das Zwei- bis Dreifache des Ausgangswertes verlängert sein mußte.
Mit Therapiebeginn wurden jeweils am 1. Tag 15 mg Phenprocumon (Marcumar ® der Firma Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Baden), am 2. Tag 9 mg und in den nächsten Tagen, abhängig vom Quick- und Plasmathrombinzeitwert, 9 bis 15 mg, später als Dauertherapie weniger, gegeben.
Die Antikoagulantien-Kontrollgruppe erhielt während der 18 Stunden nach Therapiebeginn nur eine 5 %ige Laevuloselösung in gleicher Menge und die Phenprocumon-Therapie.

In beiden Therapiegruppen schloß sich nach 18 Stunden Streptokinase- bzw. Laevuloseinfusion eine Heparininfusion über 24 Stunden an.
Die Heparininfusion bestand aus 3 Dosen, die über je 8 Stunden gegeben wurden.
In der 1. Infusion befanden sich 7 500 E, in der 2.und 3. Infusion je 10 000 E Heparin, jeweils steril in 50 ml 5 %iger Laevulose gelöst.
Nach Beendigung der Infusionstherapie, meistens nach 42 Stunden, wurden ausschließlich als Antikoagulans Phenprocumon, in einer Dosierung von 6 bis 9 mg pro Tag, weitergegeben. Die Dosierung richtete sich nach dem Quick-Test, der 15 bis 20 % betragen sollte.
Vergleichend wurden in beiden Gruppen CPK- und SGOT-Untersuchungen in den Stunden 1, 4, 8, 16, 18, 26, 42 nach Therapiebeginn durchgeführt, danach täglich bis zum 6. Tag, später wöchentlich einmal.
Bezüglich des Verhaltens der Enzyme GOT und CPK im Serum beim frischen Myokardinfarkt während Streptokinasetherapie wird auf die am gleichen Petientengut ausgeführte Veröffentlichung von LEONHARDT (1970) und PRAETORIUS et al. (1969) hingewiesen. Zusätzlich sei hierzu die Veröffentlichung von KÖRTGE et al. (1967) genannt.
Zur Diagnostik, als Verlaufskontrolle und zu vergleichenden Untersuchungen wurde folgendes EKG- Ableitungsprogramm festgelegt: Vor Therapiebeginn, in der 1., 4., 8., 16., 18., 26., 42. Stunde nach Therapiebeginn, vom 3. bis 6. Tag je einmal, dann jeweils wöchentlich einmal bis zum 40. Tag. Abgeleitet wurden die 3 Standardableitungen, die 6 WILSON-Ableitungen V 1 bis V 6, die 3 GOLDBERGER- Ableitungen und je nach Bedarf zusätzlich die 3 NEHB' schen Ableitungen. Die Patienten, die üblicherweise 6 Tage auf der Wachstation lagen, wurden lückenlos mit Hilfe elektronischer Überwachungsgeräte kontrolliert, um lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen schnell zu erkennen und sofort zu behandeln

(Hellige Sichtgeräte der Firma American Optical).
Die gewonnenen Daten wurden auf vorher festgelegten Formularen eingetragen. Dabei war der Zeitpunkt jeder Untersuchung vom Programm her vorgegeben.
Das Programm umfaßte eine Beobachtungszeit von 40 Tagen.

EKG-Auswertungsmethodik:

a) Rhythmus- und Leitungsstörungen.
In Tabelle VIII werden die registrierten Rhythmus- und Leitungsstörungen beider Therapie-Gruppen nebeneinander aufgeführt.
Dabei wurde jede dieser Störungen nur einmal aufgeführt.

b) Veränderungen der Kammerendstrecken (ST, T).
Bei der Auswertung der Kammerendstreckenveränderungen wurden beim Hinterwandinfarkt die Veränderungen in den Ableitungen II, III, aVF, NEHB d ausgewertet.
Beim Vorderwandinfarkt wurden die Veränderungen in den Ableitungen I, aVL, V 1 bis V 6 und NEHB a und i beachtet.
Zu den Vergleichsmessungen unter den einzelnen Elektrokardiogrammen wurde ein Hellige EKG-Meter benutzt.
Folgende Gesichtspunkte wurden dabei beachtet:

1. Maximale ST- Hebung nach Therapiebeginn.
Es wurde dasjenige EKG bestimmt, in dem die ST-Hebung ihre maximale Höhe erreicht hatte.
Diese Zeitpunkte des Erfolges wurden in einer Summationskurve graphisch dargestellt (Abb. 2).

2. Beginnende T- Negativität nach Therapiebeginn.
Hierbei wurde die beginnende T- Negativität nach Therapiebeginn, d.h. der Zeitpunkt, an dem die T- Welle die Null- Linie (Isoelektrische) erreicht, bzw. gerade überschreitet, ermittelt.
Bedingung dafür war, daß in den nächstfolgenden EKG- Ableitungen eine Zunahme der Negativität zu beobachten war (Abb. 3).

3. Rückbildung der ST- Hebung nach Therapiebeginn.
   Als "Rückbildung" wurde jenes EKG bestimmt, in dem der weitestgehende Rückgang der monophasischen ST- Hebung zu beobachten war.
4. Das Maximum der terminalen T- Negativität nach Therapiebeginn.
   In dieser Fragestellung wurde der Zeitpunkt im EKG bestimmt, an dem das T seine tiefste (maximale) Negativität erreicht hat.

Diese Messungen wurden für alle Patienten beider Gruppen durchgeführt und graphisch als Summationskurve ausgewertet. Ausgangslinie für positive oder negative Erhebungen war die Nullinie (= Isoelektrische).
Für alle Untersuchungen galt die Beobachtungszeit von 40 Tagen. Die zu jeder Fragestellung auswertbaren Fälle wurden jeweils gleich 100 % gesetzt.
Unterschiedliche Zahlen ergaben sich in den 4 Fragestellungen dadurch, daß Patienten, die zu früh verstarben, in den Punkten 1 und 2 gewertet wurden, weil sie diese Veränderungen in ihren EKG's noch erreichten (Rückbildungen erfolgten schnell), in den Punkten 3 und 4 jedoch nicht gewertet werden konnten, da sie diese Veränderungen zum Zeitpunkt ihres Todes im EKG noch nicht aufwiesen.
Wegen der geringen Zahl der Patienten in der Untersuchungsgruppe (20 Patienten) und in der Kontrollgruppe (21 Patienten), wurden keine statistischen Signifikanzberechnungen durchgeführt.

III. Ergebnisse

Der Therapiebeginn lag in der Untersuchungsgruppe durchschnittlich bei 4,3 Stunden, in der Kontrollgruppe 4,7 Stunden nach demHerzinfarktereignis.

a) Anamnese

In der Anamnese der beiden Vergleichsgruppen waren die Angaben über Reinfarkt, Hypertonie und Angina pectoris annähernd gleich (Tab. I).

Anamnese	Reinfarkt	Hypertonie	Angina pectoris
Beobachtungsgruppe (20 SK- Patienten)	5	7	15
Kontrollgruppe (21 AK- Patienten)	4	8	15
Gesamt (41 Patienten)	9	15	30

Tabelle I: Reinfarkt, Hypertonie, Angina pectoris in der Anamnese.

Wie die Tabelle I zeigt, hatten in der Beobachtungsgruppe 5 SK- Patienten und in der Kontrollgruppe 4 AK- Patienten früher bereits einen Myokardinfarkt. Bei 7 SK- Patienten der Beobachtungsgruppe wurde ein Hypertonus angegeben.
In der Kontrollgruppe hatten 8 AK- Patienten einen Hypertonus.
Angina pectoris- Anfälle vor dem Infarktereignis wurden in der Beobachtungsgruppe und in der Kontrollgruppe von jeweils 15 Patienten angegeben.
Während der gesamten Beobachtungszeit von 40 Tagen trat in keiner der beiden Patientengruppen ein Reinfarkt auf.

b) Infarkt- Lokalisation.

In der Lokalisation der Infarkte zeigten sich zwischen den beiden Therapiegruppen ebenfalls keine bedeutsamen Unterschiede.

In der Beobachtungsgruppe (SK) gab es 7 Vorderwandinfarkte und 13 Hinterwandinfarkte.

In der Kontrollgruppe (AK) waren es 9 Vorderwandinfarkte und 11 Hinterwandinfarkte.

In dieser Gruppe befand sich ein Patient mit einem Linksschenkelblock, bei dem während der Beobachtungszeit die Infarktlokalisation nicht festgelegt werden konnte.

Wegen der geringen Fallzahlen in beiden Patientengruppen, wurden die Unterschiede Antero- bzw. Posterolateral-Infarkt, Vorderwand- bzw.Hinterwandinfarkt mit Septumbeteiligung nicht berücksichtigt, sondern alle Infarkte wurden unter den Hauptgruppen Vorderwandinfarkt oder Hinterwandinfarkt geführt.

Da eine der Wirkungen der Antikoagulantientherapie eine baldige Schmerzlinderung nach Therapiebeginn sein soll (BREDDIN, 1957; PEZOLD, 1962), wurde diese Frage zwischen beiden Behandlungsgruppen untersucht: Angina pectoris nach Therapiebeginn (Tab. II).

	Auf-nahme	vor	nach Therapie											
Zeit	0	0-2	0-4	-8	-16	-24	-36	-48	3.	4.	5.	6.	7.	II.
SK-Pat.m.A.pectoris	20	19	14	3	4	1	3	1	1	3	0	0	0	0
AK-Pat.m.A.pectoris	20	20	13	6	6	6	4	4	3	4	2	1	2	4

Tabelle II: Anzahl der Patienten mit Angina pectoris-Anfällen nach Therapiebeginn.

Dabei traten bei den mit Streptokinase behandelten Patienten ab 5. Tag keine Schmerzen mehr auf, während bei den nur mit Antikoagulantien behandelten Patienten Schmerzen bis in die 2. Woche beobachtet wurden (Tabelle II).
Es wurde wegen der geringen Patientenzahl keine Signifikanzberechnung angestellt.

c) Lebensalter und Geschlechtsverteilung.
Über Geschlechtsverteilung und durchschnittliches Lebensalter der Patienten in der Beobachtungsgruppe (SK) und Kontrollgruppe (AK) gibt die Tabelle III Aufschluß.

Therapieform	Zahl n	Geschlechtsverteilung männlich abs.	männlich rel.	weiblich abs.	weiblich rel.	Verhältnis m./w.	Lebensalter in Jahren m.+w.	m.	w.
Streptokinase + AK	20	15	75,0%	5	25,0%	3,0 : 1	58,4	58,1	59,2
Antikoagulantien(AK)	21	15	71,4%	6	28,6%	2,7 : 1	63,2	62,0	66,1
"Sonstige"	88	67	76,1%	21	23,9%	3,2 : 1	64,1	63,3	66,5

Tabelle III: Geschlechtsverteilung und Lebensalter der Patienten in der Streptokinase- und Antikoagulantien-Gruppe.

Als zusätzlichen Vergleich wurden die 88 Patienten der Gruppe "Sonstige" Myokardinfarkte mit in Tabelle III aufgenommen.
Die Geschlechtsverteilung zeigte sich in allen 3 Gruppen annähernd gleich im Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten: ca. 3 : 1.

Wie aus der Tabelle III hervorgeht, liegt das durchschnittliche Lebensalter der Patienten der "Sonstigen" Myokardinfarkte gering höher als in den beiden Vergleichsgruppen.
Die in der SK- Untersuchungsgruppe gefundene sehr geringe Differenz zwischen den beiden Geschlechtern von nur einemJahr weicht von den in der Literatur gefundenen Angaben stark ab.
Der geringe Altersunterschied zwischen den Geschlechtern wird ebenfalls in der Tabelle IV und der dazugehörigen Kurve der Altersverteilung (Abb. 1) von Herzinfarktpatienten deutlich.

	Männer absolut (relativ)	Frauen	gesamt
≦ 39 Jahre	1 (3,3 %)	-	1
40 - 49 "	5 (16,7 %)	-	5
50 - 59 "	5 (16,7 %)	4 (36,4 %)	9
60 - 69 "	13 (43,3 %)	5 (45,4 %)	18
70 - 79 "	6 (20,0 %)	2 (18,2 %)	8
80 - 89 "	-	-	-
≧ 90 "	-	-	-
	30	11	41

Tabelle IV: Altersverteilung (AK + SK)- behandelter Myokardinfarkt-Patienten getrennt nach Geschlechtern (- ● -).

In den beiden Vergleichsgruppen AK und SK (Tabelle IV), die wegen der geringen Patientenzahl zusammengefaßt werden mußten, ist die Morbidität sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Patienten in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren am höchsten.
Der jüngste männliche Herzinfarktpatient war 35 Jahre alt.

	Männer absolut(relativ)		Frauen		gesamt
≦ 39 Jahre	1	(1,5%)	-		1
40 - 49 "	6	(8,9%)	-		6
50 - 59 "	18	(26,9%)	7	(33,3%)	25
60 - 69 "	24	(35,8%)	5	(23,8%)	29
70 - 79 "	16	(23,9%)	8	(38,1%)	24
80 - 89 "	1	(1,5%)	1	(4,8%)	2
≧ 90 "	1	(1,5%)	-		1
	67		21		88

Tabelle V: Altersverteilung " sonstiger " Myokardinfarktpatienten getrennt nach Geschlechtern (-O-).

In der Gruppe der " sonstigen " Infarkte konnte dagegen ein Unterschied in der Altersverteilung der Myokardinfarkte zwischen beiden Geschlechtern festgestellt werden. Hier erkrankten die Männer am häufigsten in der Altersgruppe 60 bis 69 Jahre, die Frauen in der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre (Tabelle V, Abb. 1).

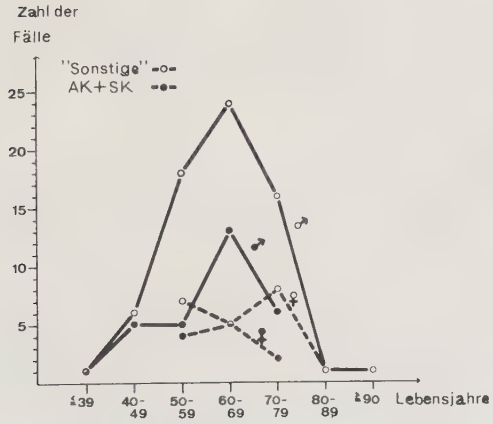


Abbildung 1: Graphische Darstellung der Altersverteilung der Myokardinfarkte.

d. Komplikationen der Therapie.
In keinem Fall trat eine so schwerwiegende Komplikation auf, daß die Therapie abgebrochen werden mußte.
Nur einmal mußte die Therapie mit Streptokinase wegen blutigen Erbrechens für eine Stunde unterbrochen werden. Sie konnte schließlich zu Ende geführt werden.

Komplikation	Blutdruck-abfall	Blutung	Erbrechen	Schüttel-frost
Beobachtungs-gruppe (SK)	5	3	3	2 Fälle
Kontroll-gruppe (AK)	3	1	1	0 Fälle

Tabelle VI: Komplikationen der Therapie.

Leichtere Komplikationen wie Blutdruckabfall, Schüttelfrost und Erbrechen zeigten sich in der Beobachtungsgruppe mit Streptokinase etwas häufiger als in der Kontrollgruppe mit Antikoagulantien.
Durch die geringe Zahl der Patienten ist eine statistische Auswertung ebenfalls nicht möglich.

e. Letalität.
Btreffs der Letalität innerhalb der vom Programm auf 40 Tage festgelegten Zeit, ergaben sich 3 Todesfälle in der Untersuchungsgruppe (20 Patienten) gegenüber 5 Todesfällen in der Kontrollgruppe (21 Patienten).
In jeder Gruppe verstarb 1 Patient lange nach dem 40. Tag, in der Untersuchungsgruppe (SK) am 60. Tag, in der Kontrollgruppe (AK) am 72. Tag.

Zahl n	Streptokinase (+ AK) 20		Antikoagulantien 21		"Sonstige" 78	
	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.
Letalität bis 40 Tage nach Aufnahme	3	15,0 %	5	24,0 %	21	26,7 %
Letalität innerhalb von 24 Stunden	1	5,0 %	1	4,8 %	7	8,9 %
Letalität vom 2. bis 40. Tag	2	10,0 %	4	19,2 %	14	17,8 %

Tabelle VII: Zeitpunkt der Letalität bei Streptokinase (+ AK)- , Antikoagulantien- und "sonstigen" Myokardinfarkt-Patienten.

Die Letalität betrug in der Beobachtungsgruppe 15 %, in der Kontrollgruppe 24 %.
Das Durchschnittsalter der Verstorbenen lag in der Beobachtungsgruppe bei 68,3 Jahren, in der Kontrollgruppe bei 65,6 Jahren. Die Gruppe der "sonstigen" Myokardinfarkte (Tab. VII) wurde mit zum Vergleich herangezogen.
Hier waren von 88 Patienten 31 Patienten verstorben. Von diesen 31 Patienten sind 10 gleich nach der Aufnahme, noch vor Therapiebeginn oder auf dem Wege zur Station verstorben.
Da sie unter diesen Umständen auch nicht in die vergleichende Untersuchungsreihe aufgenommen worden wären, ergibt sich nach ihrem Abzug bei der Letalitätsberechnung eine Anzahl von 21 verstorbenen Patienten bei 78 Erkrankten = 26,7 %.
In den ersten 24 Stunden, wie der Zeitraum der Frühmortalität definiert ist, starben in jeder der beiden Gruppen 1 Patient.

Im Zeitraum der Spätmortalität, 2. bis 40. Tag, waren in der Beobachuntsggruppe 2 Todesfälle (10 % Letalität), in der Kontrollgruppe 4 Todesfälle (19,2 % Letalität).
In der Gruppe der "sonstigen" Myokardinfarkte lag die Frühmortalität bei 8,9 %, die Spätmortalität bei 17,8 %.
Als Todesursachen in der Beobachtungsgruppe (SK) fanden sich 1 Herzruptur (durch Sektion bestätigt) und 1 akuter Herz-Kreislaufstillstand (nicht seziert).
Der dritte Todesfall in der Beobachtungsgruppe ist ungeklärt, da der Patient am Morgen des 26. Tages tot im Bett lag (Sektion nicht durchführbar). Als Todesursache muß Herzversagen aufgrund einer Herzrhythmusstörung angenommen werden.
In der Kontrollgruppe verstarben 3 Patienten an irreversiblem Kammerflimmern. Nur zwei davon wurden seziert: diese zeigten pathologisch-anatomisch eine linksventrikuläre Herzinsuffizienz.
1 Patient verstarb mit einer Schocksymptomatik an einer Herzruptur (bei der Obduktion bestätigt).
Die 5. Todesursache war klinisch ungeklärt, da der Patient am Morgen des 20. Tages tot im Bett aufgefunden wurde. Die Sektion ergab eine biventrikuläre Herzinsuffizienz. Als wahrscheinliche Ursache dieses Herzversagens ist ebenfalls eine akute Herzrhythmusstörung anzunehmen.

f) EKG-Untersuchungen.

1) Rhythmus- und Leitungsstörungen

Bedeutsamere Rhythmus- und Leitungsstörungen einer jeden Gruppe wurden in einer Tabelle vergleichend gegenübergestellt und nach SCHRÖDER et al., 1967 aufgeschlüsselt.

Es sind überwiegend die Rhythmusstörungen der ersten 6 Tage, die bei den insgesamt 41 Patienten kontinuierlich registriert worden sind (Tabelle VIII).

Rhythmus- und Leitungs-störungen	Vor Therapie		Innerhalb 24Stunden nach Therapie-beginn		Innerhalb 7 Tagen		Bis 40.Tag		Patienten-zahl n =	
	SK	AK	SK	AK	SK	AK	SK	AK	SK	AK
Sinusbrady-cardie < 60	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
Sinustachy-cardie >100	-	-	3	2	-	-	-	-	3	2
SVES 1:10	-	1	3	-	-	2	-	-	3	3
VES 1:10	3	5	5	4	-	2	-	-	8	11
SV-Tachy-cardien	-	-	-	1	-	-	-	-	0	1
Vorhof-flimmern	2	-	-	-	1	2	-	-	3	2
Kammer-tachycardie	-	-	4	1	-	1	-	1	4	3
Kammer-flimmern	-	-	-	1	-	1	-	2	0	4
Asystolie	-	-	-	-	1	-	-	-	1	0
SA-Block	-	1	-	-	-	-	-	-	0	1
AV-Block I.Grades	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
II.Grades	2	-	-	-	1	1	-	-	3	1
III.Grades	-	-	1	-	1	1	-	-	2	1
Schenkelbl. links	-	1	↕ 1	-	-	-	-	-	↕ 1	1
rechts	-	1		1	-	-	-	-		2
AV-bzw.In-terferenz-disso-ziation	-	1	2	-	1	-	-	-	3	1
Plötzlicher Herztod unbekannter Genese	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1
Summe n =	8	11	19	10	5	10	1	4	33	35

Tabelle VIII: Rhythmus- und Leitungsstörungen der Beobachtungsgruppe (SK) und Kontrollgruppe (AK) vergleichend nebeneinander.

In der Beobachtungsgruppe (SK) ist bei 15 (75 %) von 2o Patienten eine bedeutsamere Rhythmusstörung aufgetreten. 5 Patienten blieben frei von Rhythmusstörungen (25 %).
Dabei wiesen 5 Patienten (25 %) eine Art, 6 Patienten (3o %) zwei Arten, 2 Patienten (1o %) drei Arten und 2 Patienten (10 %) mehr als drei Arten von Rhythmusstörungen auf.
In der Kontrollgruppe mit 21 Patienten wurden bei 15 Patienten (71,4%) Rhythmusstörungen registriert, 6 Patienten (28,6 %) blieben davon frei.
Hier waren 5 Patienten (23,7 %) mit einer Art, 6 Patienten (28,6 %) mit zwei Arten, 1 Patient mit drei Arten (4,8 %) und 3 Patienten mit mehr als drei Arten von Rhythmusstörungen (14,3 %) beteiligt.
Zahlenmäßig ergab sich kein bemerkenswerter Unterschied.
In Relation zum Zeitpunkt des Therapiebeginns unterschieden sich beide Gruppen darin, daß in der Kontrollgruppe in der Zeit vor Therapiebeginn und ab zweitem Tag, in der Untersuchungsgruppe dagegen 24 Stunden nach Therapiebeginn Rhythmus- und Leitungsstörungen gehäuft vorkamen.
Ein deutlicher Unterschied zeigte sich in der Rubrik " Kammerflimmern " (Tab. VIII), das in der SK- Gruppe nicht, in der AK- Gruppe jedoch 4 mal auftrat.

2) Veränderungen der spezifischen Infarktzeichen.
Die EKG- Veränderungen der Beobachtungsgruppe (SK) sowie der Kontrollgruppe (AK) nach Therapiebeginn wurden zu jeder Fragestellung als Summationskurven in ein Koordinatensystem eingezeichnet.
Die 4 untersuchten Fragestellungen unterteilten sich in zwei Gruppen: schnelle, früh eintretende Veränderungen und spät eintretende Veränderungen.
Zur Gruppe der früh eintretenden Veränderungen gehören

folgende Parameter:
2,1. "Maximale ST- Hebung nach Therapiebeginn" und 2,2. die "Beginnende T- Negativität nach Therapiebeginn".
In die Gruppe der spät eintretenden Veränderungen gehören die Parameter:
2,3. "Rückbildung der ST- Hebung nach Therapiebeginn" und 2,4. "Ausbildung einer maximalen T- Negativität nach Therapiebeginn".

2,1. Maximale ST- Hebung nach Therapiebeginn.
Es wurde der Zeitpunkt desjenigen EKG's bestimmt, in dem die ST- Hebung ihre maximale Höhe erreicht hatte. Die verschiedenen Zeitpunkte des Erfolges bei den einzelnen Patienten wurden in einer Summationskurve graphisch dargestellt (Abb. 2).
Das Gleiche geschah in den drei übrigen Fragestellungen (Abb. 3-5).
In der Untersuchungsgruppe (SK) mit 18 von 20 verwertbaren Fällen (- ein Patient verstarb so früh, daß nur 1 EKG geschrieben werden konnte, bei dem anderen gingen die ersten EKG's verloren -) und in der Kontrollgruppe (AK) mit 15 von 21 verwertbaren Fällen (- die Gründe für die Minderbeteiligung lagen ähnlich -) wurde die maximale ST-Hebung innerhalb der ersten 24 Stunden erreicht.
Dabei ist einschränkend zu bemerken, daß bei 11 Patienten der SK- Gruppe (60 %) und bei 9 Patienten der AK- Gruppe (62 %) die maximale ST- Hebung schon vor Therapiebeginn erreicht war, obwohl in beiden Gruppen der Therapiebeginn durchschnittlich nur 4,7 Stunden nach dem Infarktereignis lag.
Zusammenfassend haben innerhalb der ersten 5 Stunden nach Therapiebeginn in beiden Gruppen mehr als 80 % der Fälle die maximale ST- Hebung erreicht.
Ein bemerkenswerter Unterschied zwischen SK- und AK- Gruppe ist hierbei nicht feststellbar (Abb. 2).

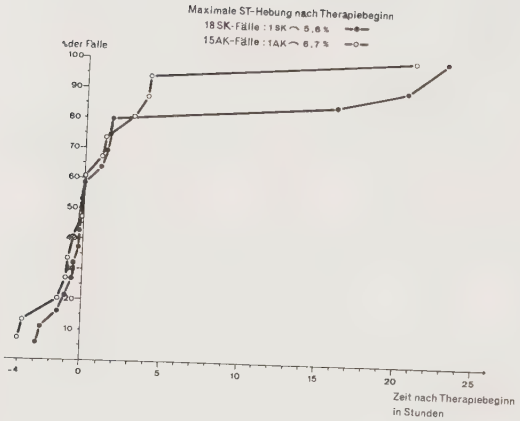


Abbildung 2: Maximale ST- Hebung nach Therapiebeginn, dargestellt als Summationskurve.

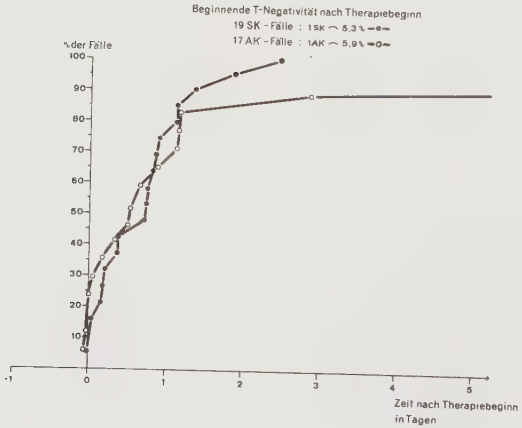


Abbildung 3: Beginnende T- Negativität nach Therapiebeginn, dargestellt als Summationskurve.

2,2. Beginnende T- Negativität nach Therapiebeginn.
Hierbei waren in der SK- Gruppe 19 Fälle, in der AK- Gruppe 17 Fälle verwertbar.
Dabei erreichten 50 % der Fälle beider Gruppen die beginnende T- Negativität bereits am ersten Tag nach Therapiebeginn (Abb. 3).
In der Sk- Gruppe wiesen alle 19 Patienten (100 % der Fälle) die beginnende T- Negativität innerhalb von 2,5 Tagen auf (- zu der Zeit waren es in der AK- Kontrollgruppe 87 % der Fälle -), die AK- Kontrollgruppe erreichte mit ihren 17 Patienten (= 100 %) die beginnende T- Negativität nach 15 Tagen (Abb. 3).

2,3. Rückbildung der ST- Hebung nach Therapiebeginn.
Als "Rückbildung" wurde jenes EKG bestimmt, in dem der weitestgehende Rückgang der monophasischen ST- Hebung zu beobachten war. In dieser Fragestellung, die in die Gruppe der spät eintretenden Veränderungen gehört, war die Zahl der auswertbaren Fälle zusätzlich zu den oben genannten Ausfällen dadurch vermindert, daß die Patienten vor Erreichen der gefragten EKG- Rückbildungszeichen verstarben.
In der SK- Gruppe konnten daher nur 16 Fälle, in der AK- Gruppe 11 Fälle ausgewertet werden.
In beiden Gruppen verlaufen die Kurven ohne bemerkenswerten Unterschied nahezu parallel (Abb. 4).
Ein Unterschied bezüglich der Rückbildng der ST- Hebung ist daher zwischen beiden Gruppen nicht feststellbar.

2,4. Ausbildung einer maximalen T- Negativität nach Therapiebeginn.
Zu dieser Fragestellung wurde der Zeitpunkt jenes EKG's bestimmt, auf dem das T seine maximale (tiefste)

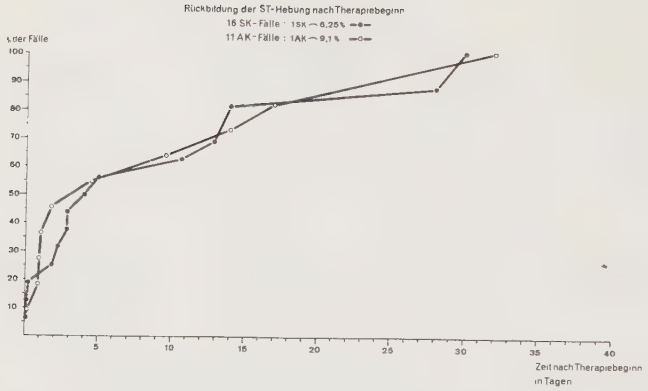


Abbildung 4: Rückbildung der ST- Hebung nach Therapiebeginn, dargestellt als Summationskurve.

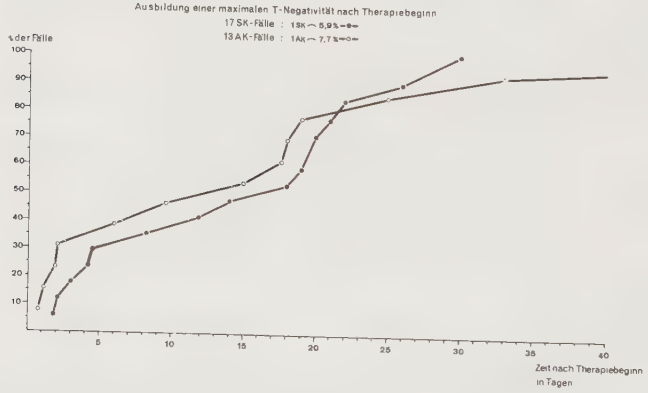


Abbildung 5: Ausbildung einer maximalen T- Negativität nach Therapiebeginn, dargestellt als Summationkurve.

Negativität erreicht hat.
Hierfür konnten in der Beobachtungsgruppe (SK) 17 Fälle, in der Kontrollgruppe (AK) 13 Fälle ausgewertet werden. Die Minderung der Fallzahlen ergaben sich aus den oben bereits genannten Gründen.
Bei Betrachtung der Kurvenverläufe der Abbildung 5 ergeben sich auch hierbei keine Unterschiede hinsichtlich der Ausbildung der maximalen T- Negativität zwischen Beobachtungs- und Kontrollgruppe.

Insgesamt konnte bei allen 4 EKG- Parametern kein nennenswerter Unterschied zwischen der Untersuchungsgruppe (Streptokinase+Antikoagulantien) und der Kontrollgruppe (nur Antikoagulantien) festgestellt werden.
Wegen der geringen Anzahl der Fälle und der unerheblichen Unterschiede ist eine statistische Auswertung nicht sinnvoll.

IV. Diskussion der Ergebnisse.

In der vergleichenden Untersuchung der Therapie des frischen Myokardinfarktes mit Streptokinase + Antikoagulantien in der Untersuchungsgruppe und nur Antikoagulantien in der Kontrollgruppe zeigten sich in der Anamnese der beiden Kollektive keine großen Unterschiede.

25 % der Streptokinase- Patienten und 19 % der Antikoagulantien- Patienten hatten bereits vor Klinikaufnahme einen Herzinfarkt durchgemacht.

Die in der Literatur mitgeteilten Werte liegen etwas niedriger. So geben EMMERICH und REINDELL (1960), gefunden an einem Patientengut von 231 Fällen, einen Zweitinfarkt bei 16,4 % der Fälle und KUBICEK (1957) bei 96 Fällen einen Prozentsatz von 17,7 % an.

Ein Hypertonus in der Anamnese, der in der Literatur bei EDENS (1931), HOCHREIN und SCHLEICHER (1953) in 40 - 70 %, bei SCHNEBLI (1955) in 53 % und bei TOMEK und ZWIAUER (1952) in 65 % der Fälle angegeben wird, kam in dem vorliegenden Patientengut nur in 35 % der Fälle in der Beobachtungsgruppe gegenüber 38 % in der Kontrollgruppe vor.

In der Anamnese der in der vorgelegten Arbeit untersuchten Patienten wurde eine Angina pectoris bei 75 % der Patienten der Untersuchungsgruppe und bei 71,4 % der Patienten der Kontrollgruppe genannt.

In der Literatur schwanken die Angaben über Angina pectoris zwischen 40 % der Fälle bei WRIGHT, MARPLE und BECK (1954), 53 % bei KUBICEK (1957), über 50 % bei HAUSS (1954) und 90 % der Fälle bei MINTZ und KATZ (1947).

Verglichen mit den Angaben in der Literatur, traten pectanginöse Schmerzen im vorliegenden Patientengut recht häufig auf.

Bei der Infarktlokalisation wiesen in der SK- Gruppe

35 % der Patienten einen Vorderwandinfarkt, 65 % einen Hinterwandinfarkt auf.
In der Kontrollgruppe waren es 42,8 % Vorderwandinfarkte und 52,4 % Hinterwandinfarkte. Bei einemPatienten blieb wegen Linksschenkelblocks eine genaue Infarktlokalisation ungeklärt (4,8 % der Fälle).
In beiden Gruppen, überwiegend in der SK- Gruppe, wurden mehr Hinterwandinfarkte festgestellt.
Ein Vergleich mit der in der Literatur genannten Verteilung der Infarktlokalisationen ist nicht möglich, da im vorliegenden Patientengut die Infarktlokalisationen nur als Hauptgruppen in Vorderwand- bzw. Hinterwandinfarkt zusammengefaßt und die Unterscheidungen anterolateral, posterolateral sowie Septumbeteiligung den Hauptgruppierungen zugeordnet wurden.
Es muß jedoch erwähnt werden, daß die Angaben über die Infarktlokalisation differieren.
So fanden EMMERICH und REINDELL (1960) ein Überwiegen der Hinterwandinfarkte mit 44,2 % gegenüber 41,1 % Vorderwandinfarkte.
Bei KUBICEK (1957) waren es 48,9 % Hinterwandinfarkte und 42,8 % Vorderwandinfarkte.
Das Gegenteil fanden HASSELBACHER (1959) mit 45,8 % Vorderwandinfarkten gegenüber 39,7 % Hinterwandinfarkten und JACOBS (1959), wo 55,8 % der Fälle Vorderwandinfarkte und 39,3 % der Fälle Hinterwandinfarkte waren.
Die vorher genannten Autoren sowie BANSI et.al. (1953) fanden beim Hinterwandinfarkt eine günstigere Prognose als es in dem hier vorliegenden Patientengut der Fall war.
Das Morbiditätsverhältnis zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht war in der Beobachtungsgruppe 3 : 1 und in der Kontrollgruppe 2,7 : 1.
Es entspricht den bereits von WEIDEMANN und NÖCKER (1965) mit 3,1 : 1 und dem von BANSI (1955) mit 3 : 1 gefundenem Geschlechtsverhältnis.

Andere Autoren gaben dagegen Verhältniszahlen an, die von den vorliegenden Zahlen beträchtlich abweichen. Höhere Verhältniszahlen, meist in älteren Arbeiten, werden von HOCHREIN und SCHLEICHER (1953) mit 7 : 1, von KUBICEK (1957) mit 5 : 1, von GILLMANN (1955), TOMEK und ZWIAUER (1952) und BANSI et al. (1953) mit 4 : 1 angegeben.
In neueren Arbeiten werden meist niedrigere Verhältniszahlen gefunden. So findet man bei PFEIFFER (1963) eine Herzinfarktmorbidität des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen von 2,5 : 1, bei FISCHER und SCHAPER (1961) von 2,1 : 1, bei LEHMANN und DÖNHARD (1960) von 1,4 : 1 und bei ASCHENBRENNER (1955) von 1,8 : 1.
Das Durchschnittsalter der Männer in der Streptokinase-Gruppe betrug 58,1 Jahre, das der Frauen 59,2 Jahre. In der Antikoagulantien- Gruppe lag es bei den Männern mit 62 Jahren und bei den Frauen mit 66,1 Jahren etwas höher.
In der Gruppe der "sonstigen" Myokardinfarkte lagen die Verhältnisse ähnlich, das männliche Durchschnittsalter bei 63,3 Jahren und das weibliche bei 66,5 Jahren.
In der vorliegenden Arbeit liegt das durchschnittliche Morbiditätsalter sehr früh, was hauptsächlich auf das kleine Patientengut zurückzuführen ist.
Höhere Zahlen ergeben sich aus großen Sammelstatistiken, so fanden DÖRING und LODDENKEMPER (1962) für Männer ein Durchschnittsalter von 60,3 Jahren und bei Frauen ein durchschnittliches Lebensalter von 66,2 Jahren zum Zeitpunkt des Infarktgeschehens.
Die Komplikationen der Therapie waren geringfügig und zum größten Teil nur von kurzer Dauer.
Unmittelbar nach Therapiebeginn, besonders im Zusammenhang mit der Streptokinaseinfusion waren Erbrechen, Blutdruckabfall, Schüttelfrost und schnell beherrschbare Blutungen aus Zahnextraktionswunden, leichtere Haemoptysen

und eine durch kurze Programmunterbrechung schnell beherrschbare Haemoptoe zu beobachten.
Ähnliche Erfahrungen mit den Nebenwirkungen der thrombolytischen Therapie machten DE LEON et al. (1959) und CLIFFTON (1962).
Thromboembolische Komplikationen wurden in keinem Fall in diesem Patientengut während der Beobachtungszeit von 40 Tagen und auch nicht später beobachtet.
Es wurden in diesem kurzen Zeitraum ebenfalls keine Reinfarkte beobachtet.
Der Letalitätsunterschied zwischen der Untersuchungsgruppe (SK + AK) mit 3 Todesfällen gegenüber 5 in der Kontrollgruppe (nur AK) ergibt prozentual gesehen eine Letalität von 15 % in der SK- Gruppe gegenüber 24 % in der AK- Gruppe.
Wegen der geringen Zahl der Fälle ist eine statistische Signifikanzberechnung jedoch nicht sinnvoll.
Der Letalitätsunterschied trat erst ab 2. bis 40. Tag auf.
An einem größeren Patientengut von SCHMUTZLER et al. (1966) fand sich ein signifikanter Unterschied in der Letalität nach frischem Myokardinfarkt zwischen einer mit Streptokinase behandelten Gruppe und einer Kontrollgruppe mit Antikoagulantien.
Dort betrug die Letalität bis zum 40. Tag nach Aufnahme in der SK- Gruppe 14,1 % gegenüber 21,7 % in der AK- Gruppe. Die Differenz trat dort ebenfalls erst ab 2. bis 40. Tag auf.
Die Letalitätsquote von 24 % in der Antikoagulantienbehandlung werden annähernd in der Literatur bestätigt von LÖFFLER und SCHNEBLI (1955) mit 23,2 % und von PEZOLD (1962) mit 23 %.
Niedrigere Letalitätsquoten werden von LEHMANN und DÖNHARD (1960) mit 18,1 % und ASCHENBRENNER (1955) mit 12 % angegeben.
Höhere Letalität fanden PFEIFFER (1963) mit 33,5 % und BREDDIN (1957) mit 28,5 %.
Herzrupturen traten in beiden Gruppen je einmal auf.

Bei einem Patientengut von 61 thrombolytisch behandelten Fällen gibt PEZOLD (1969) eine Herzrupturhäufigkeit von 3,3 % an, FISCHER und SCHAPER (1961) fanden eine Rupturhäufigkeit bei AK- Therapie von 3,8 %. PEZOLD (1969) schließt aus seinen Untersuchungen, daß bei der fibrinolytischen (thrombolytischen) Therapie keine erhöhte Herzrupturgefährdung besteht.
Diese Aussage kann jedoch endgültig erst an einem noch größeren Patientengut geklärt werden.
Weiter zu diskutieren wären die Todesfälle, die durch akute Herzrhythmusstörungen eintraten (SCHRÖDER et al. (1967)).
In der Kontrollgruppe traten bei4 Patienten Kammerflimmern auf; 1 Patient konnte erfolgreich defibrilliert werden, 3 Patienten verstarben nach irreversiblem Kammerflimmern. Die sehr schlechte Prognose des frischen Myokardinfarkts, bei dem gehäufte Herzrhythmusstörungen, insbesondere Kammerflimmern auftreten, wird von anderen Autoren: BROFMAN et al. (1956) und DENBOROUGH et al.(1968) bestätigt. In der SK- Gruppe wurde dagegen kein Kammerflimmern beobachtet.
Ob dieser Unterschied therapeutisch bedingt ist, kann bei dieser geringen Patientenzahl nicht mit Sicherheit gesagt werden.
Bei der Fragestellung "Rhythmus- und Leitungsstörungen nach Therapiebeginn" ist es auffällig, daß in den ersten 24 Stunden häufiger Rhythmusstörungen in der SK- Beobachtungsgruppe auftraten als in der AK- Kontrollgruppe, während zu anderen Zeitpunkten meistens die Rhythmusstörungen in der Kontrollgruppe häufiger auftraten (Tabelle VIII).
Als Ursache dafür könnte man diskutieren, daß durch die Thrombusauflösung eine Wiederversorgung des Herzmuskelgewebes mit Sauerstoff resultiert.
Dabei tritt eine Sauerstoffdifferenz gegenüber dem vorher sauerstoffverarmten, dem Thrombus angrenzenden Herz-

muskelgewebe auf. Nach BROFMAN et al. (1956) und SCHRÖDER et al. (1967) ruft beim Koronarverschluß die Sauerstoffdifferenz zweier angrenzender Herzmuskelgewebe eine "Triggerzone" (Auslöserzone) für Rhythmusstörungen durch eine elektrische Instabilität im Myokard hervor.
Dadurch sollen vermehrt Herzrhythmusstörungen ausgelöst werden können.
Es wäre zu diskutieren und dahingehend in größeren Patientenkollektiven zu untersuchen, ob dieser Umstand der Streptokinase- Therapie zuzuschreiben oder nur ein durch die kleine Fallzahl begünstigter Zufall ist.
In der Literatur bestehen darüber keine Angaben.
Auf die Notwendigkeit der ständigen apparativen Überwachung in den ersten Stunden nach dem Myokardinfarkt wird von SCHRÖDER et al. (1967), KURLAND und PRESSMAN (1965) und JULIAN et al. (1965) hingewiesen.
Dieser Umstand half auch bei der Entdeckung von 75 % Rhythmus- und Leitungsstörungen in der SK- Beobachtungsgruppe und 71,4 % in der AK- Kontrollgruppe (Tab. VIII).
Die Veränderungen der Kammerendstrecken, die wegen der geringen Patientenzahl als Summationskurven graphisch dargestellt wurden, traten in beiden Vergleichsgruppen sehr früh auf (Abb. 2 bis 5).
In der Frage "maximale ST- Hebung nach Therapiebeginn" wurde die ST- Hebung als Ausdruck eines Verletzungspotentials und einer beginnenden Nekrose beim frischen Myokardinfarkt angesehen.
Durch baldige Rekanalisation des Koronargefäßes mittels SK- Therapie, soll eine Ausdehnung des Myokardnekrosebezirks verhindert werden.
Dieses sollte sich zeitlich in der frühzeitigen Ausbildung einer maximalen ST- Hebung zeigen.
Zwischen der Beobachtungsgruppe (SK) und der Kontrollgruppe (AK) zeigte sich jedoch kein Unterschied.

Nach 5 Stunden hatten in beiden Gruppen über 80 % der Fälle die maximale ST- Hebung erreicht.
In der Literatur gibt es zu dieser Frage keine Angaben.
Aus den oben genannten Überlegungen wurde in beiden Gruppen ebenfalls der Zeitpunkt der "beginnenden T- Negativität nach Therapiebeginn" untersucht, wobei die T- Negativität als typisches Zeichen während eines Infarktablaufs zu betrachten ist.
Auch bei dieser Fragestellung traten zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede auf.
In der Untersuchungsgruppe (SK) hatten 100 % der Fälle bereits nach 2,5 Tagen die beginnende T- Negativität erreicht, in der Kontrollgruppe (AK) erst nach 15 Tagen.
So erstaunlich der Unterschied klingt, er reduziert sich zu einem Minimum, wenn man bedenkt, daß wegen der kleinen Patientenzahl ein Patient schon 5,9 % der Fälle ausmacht und zum Zeitpunkt des 100 %igen Erfolges in der SK- Gruppe, es in der Kontrollgruppe bereits 87 % waren,also nur etwa 2 Patienten diese Zeichen in ihren EKG's noch nicht aufwiesen.
Als Zeichen einer Rückbildung des Infarktes und der Organisation des verletzten Myokardbezirks ist die Rückkehr der ST- Hebung zur Isoelektrischen (Nullinie) zu betrachten.
Auch in dieser Frage war zwischen beiden Gruppen kein Unterschied.
In beiden Kollektiven erfolgten diese Rückbildungszeichen sehr schnell, was in der Literatur besonders im Falle der fibrinolytischen Therapie beobachtet wurde (SCHMUTZLER (1963), DATEY et al. (1962), DE LEON et al. (1959), POLIWODA et al. (1963), POLIWODA et al. (1966)).
In der Beurteilung der maximalen T- Negativität nach Therapiebeginn wurde eine frühere Ausbildung dieses Infarktzeichens im EKG bei der Streptokinase- Therapie erwartet. Dabei wurde von dem Gedanken ausgegangen, daß

durch schnell einsetzende Thrombolyse eine Ausbreitung des Nekrosebezirkes frühzeitig gestoppt wird, und die Organisation und damit die Rückbildung des Infarktes beschleunigt beginnen kann (HENNING und LOOK (1967)). Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit hat diese Überlegungen nicht bestätigen können.

Als Ursachen kämen in Frage:

1.) Beim Myokardinfarkt lag kein Thrombus vor oder zumindest, bedingt durch das kleine Patientengut, eine geringere Thrombosierungsrate als 70 - 80 %, wie es hier nach SINAPIUS (1969) angenommen wurde.
2.) Der Therapiebeginn lag mit maximal 12 Stunden als Begrenzung zu spät, um EKG- Veränderungen, die bereits als Ausdruck der Myokardnekrose zu deuten sind, zu verhindern, womit keine Aussage über das Ausmaß der Nekroseausweitung gemacht werden kann.
3.) Die EKG- Ableitungen erfolgten nicht eng genug, um kleinere Nekrosebezirke zu erfassen.
4.) Die verbesserte Mikrozirkulation, Ausdruck einer allgemein besseren Kreislaufsituation im Myokard, kommt im EKG nicht zum Ausdruck.
   Es wäre eine Auswirkung auf die Letalität zu erwägen, da diese in der Beobachtungsgruppe (SK) erniedrigt war.

V. Zusammenfassung.

In der vorliegenden Untersuchung, die in der Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin, im Städtischen Krankenhaus Westend durchgeführt wurde, wurden von 41 Myokardinfarkt-Patienten 20 Patienten in der Untersuchungsgruppe mit Streptokinase + Antikoagulantien gegenüber 21 Patienten in der Kontrollgruppe nur mit Antikoagulantien behandelt.
Folgende Aussagen können aus den hier gefundenen Ergebnissen gemacht werden:
Eine thrombolytische Therapie innerhalb 12 Stunden nach dem Infarktereignis vermag die Letalität vom Therapiebeginn bis zum 40. Tag gegenüber der üblichen Antikoagulantien-Therapie von 21,7 % auf 14,1 % zu senken.
Die Streptokinase-Therapie beim frischen Myokardinfarkt erhöht das Risiko gegenüber der üblichen Antikoagulantien-Therapie nicht, da keine erheblichen Blutungen oder sonstige Komplikationen auftraten.
Unter den Todesursachen traten Herzrupturen weder gehäuft auf, noch wurden Todesfälle in einem direkten Zusammenhang mit der Streptokinase-Therapie beobachtet.
In der SK-Gruppe wird eine Minderung lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen wie das Kammerflimmern diskutiert.
Beschleunigte Infarktrückbildungszeichen im Elektrokardiogramm gegenüber der Antikoagulantien-Kontrollgruppe konnten nicht registriert werden.
Es erfolgte eine Diskussion zwischen den Ergebnissen der randomisierten Untersuchung und den theoretischen Überlegungen zur thrombolytischen Therapie des frischen Myokardinfarktes.

VI. Literatur

ASCHENBRENNER, R.
"Zur Erfolgsbeurteilung der Herzinfarktbehandlung mit gerinnungshemmenden Substanzen",
Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 21, S. 143-149 (1955)

BANSI, H.W., J. ZIEGER, A. MEYER-FLEMMING
"Die Häufung der Herzinfarkte seit 1948",
Med. Klinik 48, S. 487-491 (1953)

BANSI, H.W., R. NETH, G. SCHWARTING
"Das Verhalten der Herzinfarkte zur Koronarsklerose",
Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 21, S. 139-143 (1955)

BÖTTGER, H.H.
"Alte und neue Probleme der Gerinnungsforschung",
Therapeut. Berichte (Bayer) 7, S. 227-229 (1966)

BOUCEK, R.J., W.P. MURPHY, L. SOMMER, I. VOUDOUKIS
"Segmental perfusion of the coronary arteries with fibrinolysin in man following a myocardial infarction",
Amer. J. Cardiol. 6, S. 525-533 (1960)

BOYLES, P.W., W.H. MEYER, J. GRAFF, C.C. ASHLEY, R.R.RIPIC
"Comparative effectivness of intravenous and intra-arterial fibrinolysin-therapy",
Amer. J. Cardiol. 6, S. 439-446 (1960)

BOYLES, P.W.
"Improuved long-term survival following myocardial infarction with fibrinolytic therapy",
Angiology 16, S. 346-350 (1965)

BREDDIN, K.
"Zur Kurz- und Langzeitbehandlung des Herzinfarktes mit Antikoagulantien",
Die Medizinische 1957, S. 1900-1904

BROFMAN, L., D.S. LEIGHNINGER, C.S. BECK
"Electric instability of the heart. The concept of the current of oxygen differential in coronary artery disease",
Circulation 13, S. 161-177 (1956)

CHAZOW, E. I.
"Plasmin und Streptokinase zur Behandlung des Myokard-infarktes",
Z. inn. Med. 20, S.727-730 (1965)

CHRISTENSEN, L. R.
"Streptococcal fibrinolysis: a proteolytic reaction due to a serum enzyme activated by streptococcal fibrinolysin ",
J. gen. Physiol. 28, S. 363-370 (1945)

CLIFTON, E. E.
"Fibrinolysin-therapy, indications, contraindications and results",
New York St. J.Med. 62, S. 3725-3753 (1962)

DASTRE, A.
"Fibrinolyse dans le sang",
Arch. internat. physiol. norm . path. Paris 5, S. 661-663 (1893)

DATEY, K. K., R. C. HANSOTI, V. N. PANDYA
"Value of fibrinolysin in management of maycardial infarction",
J. Amer. Ass. 182, S. 1078-1081 (1962)

DENBOROUGH, M. A., R.R.H. LOVELL, P.J. NESTEL, A.J. GOBLE
"Arrhythmias and late sudden death after myocardial infarction",
Lancet I, S. 386-388 (1968)

DEUTSCH, E.
"Fortschritte der fibrinolytischen Therapie",
Blut 7, S. 472-499 (1961)

DEWAR, H.A., A.R. HORLER, A.J. CASSELS-SMITH
"Fibrinolytic treatment of coronary thrombosis",
British med. J. 9, S. 671-675 (1961/II)

DEWAR, H.A., P. STEPHENSON, A.R. HORLER, A.J. CASSELS-SMITH, P.A. ELLIS
"Fibrinolytic therapy of coronary thrombosis",
British med. J. 6, S. 915-920 (1963/I)

DÖRING, H., R. LODDENKEMPER
"Statistische Untersuchungen über den Herzinfarkt",
Z. Kreisl.-Forsch. 51, S. 401-442 (1962)

EDENS, E.
"Pathogenese und Klinik der Angina Pectoris",
Dtsch. Ges. inn. Med. 43, S. 262-277 (1931)

EMMERICH, J., H. REINDELL
"Ein Beitrag zur Klinik des Herzinfarktes",
Dtsch. med. Wschr. 85, S. 1293-1296 (1960)

FISCHER, C., J. SCHAPER
"Langjährige Beobachtungen über den Myokardinfarkt
in einer Großstadtklinik",
Münch. med. Wschr. 102, S. 1821-1825 (1961)

FLETCHER, A.P., S. SHERRY, N. ALKJAERSIG, F.E. SMYRNIOTIS, S. JICK
"The maintenance of a sustained thrombolytic state in
man. II. Clinical observations on patiens with myocardial
infarctions and other thromboembolic disorders."
J. clin. Invest. 38, S. 1111-1119 (1959)

GILLMANN, H.
"Untersuchungen zur Diagnose und Prognose des Herzinfarktes",
Cardiologia 27, S. 235-248 (1955)

GRATIA, A.
"Blutgerinnungsfaktoren",
Arch. int. Physiol. 18, S. 355.(1921)

HAAN, D., V. TILSNER
"Fibrinolyse-Therapie von Thrombosen und Embolien",
Münch. med. Wschr. 107, S. 638-644 (1965)

HASSELBACHER, G.
"Klinische Beobachtung an 506 Fällen von Myokardinfarkt",
Z. inn. Med. 14, S. 303-307 (1959)

HAUSS,W.H.
"Angina Pectoris",
G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1954

HEINRICH, H.G.
"Die Therapie des Myokardinfarktes mit Streptokinase",
Z. inn. Med. 20, S. 730-733 (1965)

HENNING, H., D. LOOK
"Elektrokardiographische Beobachtungen bei fibrinolytischer
Frühbehandlung des Herzinfarktes",
Med. Klinik 62, S. 1799-1802 (1967)

HOCHREIN, M., I. SCHLEICHER
"Zur Frage der vertebralen Genese der Angina pectoris",
Med. Klinik 48, S. 496-499 (1953)

HORT, W., S. DA CANALIS
"Untersuchungen an Rattenherzen nach temporärer Unterbindung der linken Kranzarterie",
Virchows Arch. path. Anat. 339, S. 61-71 (1965)

HUNTER, J.
"A treatise on the veneral disease",
London 1786

JACOBS, A.
"Zur Klinik des Herzinfarktes",
Arch. Kreisl.-Forsch. 29, S. 88-107 (1959)

JOHNSON, A.J., A.P. FLETCHER, W.R. MAC CARTY, W.S. TILLET
"Effects in patients of intraveneous infusions of purified streptokinase preparations",
Proc. soc. ep. Biol. Med. 94, S.254-257 (1957)

JULIAN, D.G., P.A. VALENTINE, G.G. MILLER
"Ventricular fibrillation in acute myocardial infarction",
Brit. Heart J. 27, S. 306 (1965)

KEIDITSCH, E., E. LANGER
"Koronarsklerose und Herzinfarkt im Obduktionsgut",
Med. Klinik 62, S. 1378-1380 (1967)

KÖRTGE, P.
"Die fibrinolytische Therapie des Herzinfarktes",
Kongreßbericht: 60. Tag. Nordwest-dtsch. Ges. inn. Med.
S. 33-34 (1963)

KÖRTGE, P., F.PRAETORIUS, B.SCHNEIDER, F.HECKNER, J. VAN DE LOO, F.A. PEZOLD, H. POLIWODA, R. SCHMUTZLER, D. ZEKORN
"Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herzinfarktes,Teil III",
Dtsch. med. Wschr. 92, S.1546-1551 (1967)

KÖRTGE, P., F. PRAETORIUS
"The value of streptokinase-induced fibrinolysis in the treatment of acute myocardial infarction",
Sangre (Barcelona) 9, S. 235-240 (1964)

KOLLER, F.
"Antikoagulantien und Herzinfarkt",
Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 26, S. 75-84 (1960)

KOLLER, F.
"Zur Physiologie der Fibrinolyse",
in Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse,
F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1969), S. 1-7

KOLLER, F.
"Klinische Beurteilung der Antikoagulantien",
Internist 10, S. 8-15 (1969)

KUBICEK, F.
"Verlaufsbeobachtungen beim frischen Herzmuskelinfarkt",
Wien. med. Wschr. 107, S. 48-54 (1957)

KURLAND, G.S., D. PRESSMAN
"The incidence of arrythmias in acute myocardial infarction studied with a constant monitoring system",
Circulation 31, S. 834-841 (1965)

LEHMANN,H., A. DÖNHARD
"Erfahrungsbericht zur Antikoagulantienbehandlung des akuten Myokardinfarkts",
Z. Kreisl-Forsch. 49, S. 133-148 (1960)

DE LEON, A.C., S. BELLET, G. TSITOURIS, H. SANDBERG
"Studies on the fibrinolytic system and the use of fibrinolysin in acute myocardial infarction",
Circulation 20, S. 684-685 (1959)

LEONHARDT, H.
"Der Verlauf einiger Serumenzyme bei thrombolytischer Therapie des akuten Myokardinfarktes",
Inaugural-Dissertation Freie Universität Berlin (1970)

LIPPSCHUTZ, E.J., J.L. AMBRUS, C.M. AMBRUS, J. CONSTANT, A.C. REKATE, G.C. COLLINS, J.E. SOKAL
"Controlled study of the treatment of coronary occlusion with urokinase-activated human plasmin",
Amer. J. Cardiol. 16, S. 93-98 (1965)

LÖFFLER, W., N. SCHNEBLI
"Zur Antikoagulantien- Therapie des Herzinfarktes",
Dtsch. med. Wschr. 80, S. 305-308 (1955)

LOELIGER, E.A., A. HENSEN, F. KROES, L.M. VAN DIJK, N. FEKKES, H. DE JONGE, H.C. HEMKER
"A double-blind trial of long-term anticoagulant-treatment after myocardial infarction",
Acta Med. Scand. 182, S.549-566 (1967)

VAN DE LOO, J.
"Grundlagen der thrombolytischen Behandlung",
Internist 10, S. 16-21 (1969)

VAN DE LOO, J., E. FRITZE
"Zur Beurteilung des Behandlungserfolges bei kombinierter Fibrinolyse-Antikoagulantien-Therapie des Myocard-infarktes",
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 69,S. 900-904 (1963)

VAN DE LOO, J.
"Möglichkeiten und Grenzen der kombinierten Fibrinolyse-Antikoagulantien-Therapie des Myokardinfarktes",
Med. Klinik 58, S. 1527-1529 (1963)

MINTZ, S.S., L.N. KATZ
"Recent myocardial infarction",
Arch. int.Med. 80, S.205-236 (1947)

MORGAGNI, G.B.
"De sedibus et causis morborum per anatomen indigatis",
Venedig 1761

MÜLLER, E.
"Pathologische Anatomie der Koronarthrombose unter Berücksichtigung der Koronarsklerose und Atheromatose",
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 21, S. 3-22 (1955)

OPIE (1911) zitiert in H.H. BÖTTGER
"Alte und neue Probleme der Gerinnungsforschung",
Therapeut. Berichte (Bayer) 7, S. 227-229 (1966)

PEZOLD, F.A.
"Über den Nutzen einer Antikoagulantien-Therapie beim Myokardinfarkt",
Münch. med. Wschr. 106, S. 1549-1554 (1962)

PEZOLD, F.A.
"Fibrinolyse und fibrinolytische Therapie",
Wissen und Praxis Heft 34, S. 6-30 (1963)

PEZOLD, F.A.
"Untersuchungen zur Letalität des fibrinolytisch behandelten Myokardinfarktes",
in: Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1969), S. 345-347

PFEIFFER, G.
"Statistische Untersuchung zur Klinik des Herzinfarktes", Med. Welt 2, S. 92-95 (1963)

POLIWODA, H., R. SCHRÖDER, F. HECKNER
"Erste Erfahrungen mit der fibrinolytischen Therapie beim akuten Myokardinfarkt",
Dtsch. med. Wschr. 88, S. 218-224 (1963)

POLIWODA, H., K.W. DIEDERICH, B. SCHNEIDER, R. RODENBURG, F. HECKNER, P. KÖRTGE, J. VAN DE LOO, F.A. PEZOLD, F. PRAETORIUS, R. SCHMUTZLER, D. ZEKORN
"Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herzinfarktes, Teil II",
Dtsch. med. Wschr. 91, S. 978-984 (1966)

POPPER, L., F.K. FEIKS
"Herzinfarkt und Koronarthrombose",
Wien. klin. Wschr. 73, S. 421-423 (1961)

PRAETORIUS, F., P. KÖRTGE, H. LEONHARDT
"Verlauf der Enzymaktivitäten im Serum beim frischen Myokardinfarkt unter Behandlung mit Streptokinase",
in: Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1969), S. 337-342

REMY, D., D. GEBAUER
"Die fibrinolytische Behandlung des Herzinfarktes",
Med. Klinik 61, S. 220-222 (1966)

RICHTER, I.H., F. MUSACCHIO, E.E. CLIFFTON, A. NASSAR, L. KAPLAN, A.G. FAVAZZA, A. AKBARI
"Experiences with clot-lysing agents in coronary thrombosis",
Amer. J. Cardiol. 6, S. 534-539 (1960)

RICHTER, I.H., E.E. CLIFFTON, S. EPPSTEIN, F. MUSACCHIO, A. NASSAR, A.G. FAVAZZA, G. KATABI
"Thrombolysin therapy in myocardial infarction",
Amer. J. Cardiol. 9, S. 82-85 (1962)

ROSENMANN, M.
"Über Fibrinolyse"
Biochem. Zschr. 287, S. 26-30 (1936)

RUEGSEGGER, P., I. NYDICK, R.C. HUTTER, A. FREIMAN, N. BANG, J.S. LA DUE, E.E. CLIFFTON
"Coronary thrombi with alteration of the evolution of myocardial infarction",
Circulation 19, S. 7-13 (1959)

SAILER, E., E. WEHRSCHÜTZ, G.P. TILZ
"Die thrombolytische Behandlung des frischen Herzinfarktes",
Wien. med. Wschr. 118, S. 283-285 (1968)

SAUERWALD, P.H.
"Fibrinolytische Behandlung des Herzinfarktes mit Streptase",
Med. heute 14, S. 228.(1965)

SCHMITZ, A.
"Über die Proteinase des Fibrins",
Z. physiol. Chemie 244, S. 89-95 (1936)

SCHMUTZLER, R.
"Neuere Erkenntnis der therapeutischen Fibrinolyse",
Helvet. med. Acta 30, S. 608-614 (1963)

SCHMUTZLER, R., F. HECKNER, P. KÖRTGE, J. VAN DE LOO, F.A. PEZOLD, H. POLIWODA, F. PRAETORIUS, D. ZEKORN
"Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herzinfarktes", (Teil I)
Dtsch. med. Wschr. 91, S. 581-587 (1966)

SCHNEBLI, M.
"Zur Klinik des Herzinfarktes",
Cardiologia 26, S. 129-172 (1955)

SCHNIDER, T.
"Behandlung thromboembolischer Erkrankungen mit Streptokinase",
Praxis 53, S. 1206-1211 (1964)

SCHRÖDER, R., W. DISSMANN, H.J. BUSCHMANN, T. DISSMANN, V. MEYER, H. PAETSCH, U. von PAWEL, J. SCHNEIDER, H. SONDERKAMP, J. WESSELHOEFT
"Myokardinfarkt-Wachstation - Ein Bericht über 100 Patienten mit besonderer Berücksichtigung der Rhythmusstörungen",
Z. Kreisl.-Forsch. 56, S. 1-25 (1967)

SINAPIUS, D.
"Häufigkeit und Morphologie der Koronarthrombose und ihre Beziehung zur antithrombotischen und fibrinolytischen Behandlung",
Klin. Wschr. 43, S. 37-43 (1965)

SINAPIUS, D.
"Das pathologisch-anatomische Substrat des Herzinfarktes",
in: Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse,
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1969), S. 327-330

TILLET, W.S., R.L. GARNER
"Fibrinolytic activity of hemolytic streptococci",
J. exp. Med. 58, S. 485-488 (1933)

TILLET, W.S., A.J. JOHNSON, W.R. MAC CARTY
"The intraveneous infusion of the streptococcal fibrinolytic principle (streptokinase) into patients",
J. clin. Invest. 34, S. 169-172 (1955)

TOMEK, S., A. ZWIAUER
"Zur Ätiologie des Myokardinfarktes",
Münch. med. Wschr. 94, S. 110-115 (1952)

WEIDEMANN, H., J. NÖCKER
"Herzinfarkte in der Bevölkerung einer Industrie-Großstadt",
Münch. med. Wschr. 107, S. 2297-2301 (1965)

WRIGHT, I.S., C.D. MARPLE, D.F. BECK
"Myocardial infarction. Its clinical manifestations and treatment with anticoagulants. A study of 1031 cases",
New York (Grune & Stratton 1954)

Ich möchte an dieser Stelle
Herrn Professor Dr. med. P. KÖRTGE
für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die stets freundliche Unterstützung bei der Anfertigung derselben herzlich danken.
Zu großem Dank bin ich auch Herrn Dr. med.
F. PRAETORIUS
für seine stete Hilfsbereitschaft verpflichtet.
Ebenso Herrn Dr. med. H.J. BUSCHMANN gebührt mein Dank.

Lebenslauf.

Am 1. Februar 1942 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Ting-Scheng Ma und seiner Ehefrau Chao-Ti, geb. Ling in Berlin geboren.

Von 1948 bis 1954 besuchte ich die 8. Grundschule in Berlin-Wilmersdorf, darauffolgend die 3. OWZ (Walther-Rathenau-Schule in Berlin-Grunewald), die ich im Februar 1961 mit dem Abitur verließ.

Es folgte ein halbes Jahr Baupraktikum und im Wintersemester 1961/62 ein Semester "Bauingenieurwesen" an der TU- Berlin.
Ich erkannte bald, daß dieses nicht der richtige Beruf für mich sei.

Nach einem Urlaubssemester wegen Studienplatzmangels begann ich im Wintersemester 1962/63 an der Freien Universität Berlin das Studium der Medizin.

Nach elfsemestrigem Studium, das durch ein Urlaubssemester wegen Krankheit unterbrochen werden mußte, bestand ich im März 1969 an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin das Staatsexamen. Zur Zeit befinde ich mich noch in der Medizinalassistentenausbildung.

Ich T. Ma

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33